

DSKB-NYT

Medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi



Nr. 1 Februar 2022

DSKB formandshammer – med opdateret indgraving af navne på selskabets seneste formænd.

Indhold:

- » Nyt fra Bestyrelsen
- » Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)
- » HbA1c målt på DCA Vantage POCT-udstyr - et kvalitetsprojekt på Steno Diabetes Center Aarhus
- » Faldende lipidniveau i en statin-fri kohorte fra 2001 til 2018
- » Kortsigtede reduktioner i antal analyser bestilt af almen praksis kan på langt sigt være skidt for patienterne og dyrt for samfundet
- » Vi puster biomarkører ud, når vi trækker vejret
- » YLKB-siden: To fluer med et smæk - bedre uddannelse og større synlighed
- » Et bud på hvordan algoritmer kan understøtte tolkningen af resultater i Klinisk Biokemi
- » Populationsbaserede terapeutiske referenceintervaller ud fra retrospektive laboratoriedata
- » Nye anbefalinger fra Videnskabeligt Udvalg for Kvalitet (VUK)
- » Nyt om navne

ISSN 1902-1526

A vital leap forward in cardiac testing

Speed meets accuracy where it matters most - the wait is over for hs-cTnI at the point of care.



When ruling out a potential myocardial infarction (MI), every minute spent waiting on test results comes at a cost. Patients and their families are anxious, and clinicians and laboratory professionals are pressured to identify the problem quickly and accurately. Increased time to results adds congestion to an already busy emergency department. But what if ED staff had access to high-sensitivity troponin right at the point of care?

Consider the value of adding a new tool at the clinician's disposal that can provide high-sensitivity troponin I (hs-cTnI) results in just 8 minutes from a single fingerstick and patient interaction.

The solution is intuitive, easily integrates into the existing workflow, and gives laboratory partners centralized control over decentralized testing, so ED throughput can be improved for efficiency and confidence.

The Atellica® VTLi Patient-side Immunoassay Analyzer, powered by Magnotech® Technology, will transform your chest pain assessment process to benefit patients, clinicians, and your operational workflow. Because when it comes to assessing patients with symptoms of an MI in the ED, trust, time, and resources aren't just valuable—they're vital.

siemens-healthineers.com/cardiac

Kolofon

DSKB-Nyt nr. 1/2022

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarshavende redaktør:

Stine Linding Andersen

Layout og redaktionel tilrettelæggelse:

tuen

Bladet udgives 4 gange årligt

Indlæg til DSKB-Nyt

Se bagerst i bladet

Denne og tidligere udgaver kan downloades fra www.dskb.dk



DSKB's bestyrelse

Mads Nybo

e-mail: mads.nybo@rsyd.dk

Eva Rabing Brix Petersen

e-mail: eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk

Cindy Søndersø Knudsen

e-mail: cindy.knudsen@aarhus.rm.dk

Fie Juhl Vojdeman

e-mail: fiv@regionsjaelland.dk

Pernille Just Vinholt

e-mail: pernille.vinholt@rsyd.dk

Ann-Britt Nygaard Hillig

e-mail: ann-britt.nygaard.hillig@regionh.dk

Stine Linding Andersen

e-mail: stine.a@rn.dk

Nyt fra Bestyrelsen



Stine Linding Andersen

Afdelingslæge

Klinisk Biokemisk Afdeling

Aalborg Universitetshospital

Første nummer af DSKB-Nyt i 2022 er hermed landet, og vi starter ud med en række indlæg omhandlende et bredt udsnit af det klinisk biokemiske speciale. Således er der i dette nummer artikler om bl.a. HbA1c, lipider, medikament- og porfyri-analyser. Omend dette er forskelligartede områder, så er indlæggene kendetegnet ved, at forfatterne belyser, hvordan de store mængder af data, som det biokemiske speciale producerer, kan anvendes til f.eks. at evaluere analysekvalitet, kortlægge udvikling i danskernes biokemiske analyseresultater over tid og til at fastlægge terapeutiske referenceintervaller. Tilmed illustreres det, hvordan data er anvendt til at implementere en algoritme til at lette arbejdsgangen for håndtering af biokemisk porfyri-udredning i laboratoriet. Endelig bringer vi en artikel om de forskelligartede interventioner, som kan anvendes til at mindske forbruget af biokemiske analyser. Med udgangspunkt i D-vitamin præsenterer forfatterne resultaterne af en randomiseret undersøgelse i almen praksis i en dansk region og stiller spørgsmålstegn ved, om en fokuseret indsats rettet mod en reduktion i analyseforbrug altid kommer patienterne til gavn?

Det klinisk biokemiske speciale har en lang tradition, og tilsvarende har vort faglige selskab. Nuværende formand for DSKB, Mads Nybo, har med posten overtaget den såkaldte formandshammer (se forsiden) og beretter: 'DSKB hviler som bekendt på skuldrene af Dansk Selskab for Klinisk Kemi og Klinisk Fysiologi (DSKKKF), som for over 65 år siden, mere præcist lørdag den 27. oktober 1956, blev stiftet på initiativ af Poul Astrup, Per Lous og Anders Tybjærg

Hansen. I forbindelse med, at der i 1967 blev afholdt Nordisk Kongres for Klinisk Kemi i Aalborg, forærede nordiske kolleger DSKKKF en formandshammer. Denne har siden haft et lidt omtumlet liv, men er i ny og næ blevet benyttet af forskellige formænd. På det seneste har den dog savnet en kærlig hånd – eller måske snarere en kærlig gravør, da der manglede indgravering af navne på formænd siden 1979. Dette er der nu rettet op på, dog med hjælp fra en navneplade, hvor de seneste formandsnavne kan stå, da der ikke er mere plads på hammeren. Vi håber, at den fremover vil blive brugt flittigt i forbindelse med generalforsamlinger, kongresser og andre relevante sammenhænge.'

I dette nummer af DSKB-Nyt udvides indsigten i specialets historie også til vore nordiske samarbejder, da nuværende formand for NFKK, Henrik L. Jørgensen, beretter om NFKK's historie og aktiviteter. Herved illustreres bl.a. den samlede række af 36 afholdte nordiske kongresser. Desværre har coronavirus sat sine begrænsninger for afholdelse af den nordiske kongres de seneste år. Epidemien fulgte os tilmed ind i 2022 med en sådan kraft og omfang, at usikkerhed om forestående arrangementer opstod. Det havde den konsekvens, at NFKK måtte tage beslutning om at aflyse den planlagte nordiske kongres på Island i maj i år. Aktuelt er der igen håb forude med en betydelig lempelse af restriktionerne. I DSKB's bestyrelse har vi tiltro til, at vi igen i 2022 kan afholde fysiske medlemsmøder og generalforsamling.

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)



Henrik L. Jørgensen
Overlæge, professor, formand for NFKK
Klinisk Biokemisk Afdeling
Amager og Hvidovre Hospital
hlj@dadlnet.dk

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK) blev stiftet i 1946 og er et af de ældste fælles-nordiske lægevidenskabelige selskaber, men dog ikke det ældste. Den ære går formentlig til Nordisk Oto-Laryngologisk Forening, som stammer helt tilbage fra 1911. Den første nordiske kongres blev afholdt i Finse i Norge i maj 1946 (Tabel 1). I forbindelse hermed blev Nordisk Forening for Klinisk Kemi og Klinisk Fysiologi (NFKKKF) dannet på opfordring af Svein Lunde Sveinsson, som blev selskabets første formand. I 1979 dannede fysiologerne deres egen nordiske forening, hvorefter vores forening fortsatte som NFKK. Figur 1 er et gruppebillede fra en af NFKKKF's tidlige kongresser i 1952 i Lillehammer. På billedet ses blandt andre Per Lous (nr. 1 i anden række fra venstre), Poul Astrup (nr. 2 i anden række fra venstre) og Svein Lunde Sveinsson (nr. 5 fra højre i næstsidste række).

NFKK's opgaver var fra starten og er forsat at fremme fagligt internordisk samarbejde indenfor Klinisk Biokemi. Flagskibet i dette samarbejde er helt klart de nordiske kongresser, som siden den første kongres har været afholdt først hvert år og siden hvert andet år med stor regelmæssighed frem til og med kongressen i Helsinki i 2018 (Tabel 1). Desværre har pandemien midlertidigt sat en stopper for kongresserne, som i 2020 skulle have været afholdt i Trondheim og i år i Reykjavik. Vi håber meget, at det i 2024, hvor kongressen skal være i Sverige, kan lade sig gøre at genoptage denne vigtige tradition.

På NFKK's hjemmeside (www.nfkk.org) kan man holde sig orienteret om møder, kurser, kongresser og meget mere. I arkivet på hjemmesiden kan man finde alle numre

af Klinisk Biokemi i Norden (KBN) helt tilbage til det første, som udkom i december 1989. Det er vigtigt at bemærke sig adressen, idet vores hjemmeside desværre ikke kommer øverst, hvis man søger efter NFKK på internettet. Der findes ganske mange andre organisationer, som hedder NFKK, men som bestemt ikke arbejder med Klinisk Biokemi. For blot at nævne et par stykker finder man blandt andet: *Nybro-Furå Kano og Kajakklub*, *Nordiska Förbundet för Kyrkogårdar och Krematorier*, *Nettverk for fjord- og kystkommuner*, *Nederlandse Franz Kafka Kring*.

KBN er et meget konkret eksempel på internordisk samarbejde. Artiklerne i tidsskriftet, som udkommer fire gange om året, er primært på norsk, svensk eller dansk. Det er ikke et peer-reviewed tidsskrift som *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI)*, men et åbent tidsskrift, som modtager alle typer artikler af interesse for vores fag.

Et andet konkret samarbejde er de fælles nordiske kurser, som støttes økonomisk af NFKK. I Finse i Norge har kurset *The Arctic Experience* med fokus på den videnskabelige skrive- og publikationsproces været afholdt mange gange, hvilket er mundet ud i flere videnskabelige publikationer publiceret i *SJCLI*, idet deltagerne på kurset i fællesskab bearbejder reelle data, som underviserne medbringer, og herudfra skriver en artikel. Der er ikke sat dato på, hvornår dette kursus afholdes næste gang.

I Danmark afholdes et fællesnordisk kursus for læger og kemikere under uddannelse i Klinisk Biokemi, og i Danmark tæller dette kursus med i den officielle kursusrække



for læger. Det overordnede tema på dette kursus er den professionelle rolle som læge i vores speciale blandt andet eksemplificeret gennem præsentationer af kendte eksperter i faget, som udover den rent faglige præsentation af deres emner indenfor specialet, lederskab, samarbejde og dialog også vil relatere kursets hovedtema til betydningen for deres faglighed og karriere. Kurset planlægges næste gang afholdt 3.-5. oktober 2022.

Sverige står for *Helene-kurset*, således navngivet da det foregår på Galeasen T/S Helene fra Ystad. Man kan finde fine beskrivelser af dette i tidligere udgaver af KBN (2007;19(4): side 24 og 2019; 31(4): side 12-14). Kurset har plads til et begrænset antal deltagere og tilbyder ud over det faglige indhold, der handler om kommunikation, gode muligheder for teambuilding i det maritime miljø. Næste kursus er planlagt til 25.-28. august 2022, og programmet kan ses på NFKK's hjemmeside.

*Figur 1
Grøppebillede fra kongres i Nordisk
Forening for Klinisk Kemi og Klinisk
Fysiologi i Lillehammer i 1952.*

Tabel 1

Liste over afholdte nordiske kongresser i Klinisk Biokemi.

Nr.	Årstal	Sted
1	1946	Finse
2	1947	Fanø
3	1948	Dals Ed
4	1950	Tavastehus
5	1952	Lillehammer
6	1954	Uppsala
7	1959	Helsingör
8	1961	Nyslott
9	1963	Sandefjord
10	1965	Jönköping
11	1967	Aalborg
12	1969	Otnäs
13	1971	Bergen
14	1973	Göteborg
15	1975	Århus
16	1977	Uleåborg
17	1979	Oslo
18	1981	Reykjavik
19	1984	Malmö
20	1986	Odense
21	1988	Kuopio
22	1990	Trondheim
23	1992	Reykjavik
24	1994	Stockholm
25	1996	Tórshavn
26	1998	Turku
27	2000	Bergen
28	2002	Reykjavik
29	2004	Malmö
30	2006	København
31	2008	Helsinki
32	2010	Oslo
33	2012	Reykjavik
34	2014	Göteborg
35	2016	Odense
36	2018	Helsinki

Endelig planlægges kurset *Quality Hike* i Finland til at finde sted i 2023 eller 2024. Som navnet antyder, vil fokus være på kvalitetssikring krydret med udflugter i den smukke og sparsomt bebyggede finske natur omkring byen Kuusamo.

NFKK støtter også fællesnordiske projekter. Et eksempel på dette er NORIP reference-intervalprojektet, hvor laboratorier fra hele Norden indsamlede mere end 3000 prøver fra raske personer over 18 år af begge køn til brug for etablering af referenceintervaller for de mest almindelige biokemiske analyser. Med få justeringerne er det de samme intervaller, som vi stadigvæk anvender i dag. Et andet eksempel er en arbejdsgruppe vedrørende præanalytiske forhold, som blev nedsat i 2015 og har været meget aktiv. Den har således arrangeret præanalytiske sessioner både ved den nordiske kongres i Odense i 2016 og i Helsinki i 2018. Gruppen har endvidere skrevet flere publikationer om faste, præanalyse i det automatiserede laboratorium, forkastelse af prøver på grund af hæmolyse med mere.

NFKK står også for uddeling af tre priser: *Eldjarn prisen* er opkaldt efter Lorentz Eldjarn, som testamenterede en stor sum penge til formålet. Prisen uddeles på de nordiske kongresser til de tre bedste artikler i SJCLI udvalgt blandt de 20 mest citerede artikler i tidsskriftet i en forudgående femårig periode. Førsteforfatterne til hver af de tre udvalgte artikler holder et foredrag på den nordiske kongres, hvorefter 1., 2. og 3. prisen tildeles af bedømmelsesudvalget bestående af SJCLI's chefredaktør og et medlem fra hvert af de nordiske lande. Prisen blev senest uddelt ved den nordiske kongres i Helsinki i 2018.

Astrup prisen er opkaldt efter Poul Astrup, der var Danmarks første professor i Klinisk Kemi. Denne pris, som sponsoreres af Siemens Healthineers, uddeles også i forbindelse med de nordiske kongresser. Unge forskere (under 40 år) kan indsende abstracts, der vil blive bedømt af en priskomiteé (bestående af seniøre forskere fra de nordiske lande), som vælger de tre bedste ud til en foredragskonkurrence, der afholdes på kongressen.



Astrup konkurrencen blev afholdt virtuelt i 2020, og det vil vi også forsøge at gøre i år.

Hellsing prisen er opkaldt efter Kristoffer Hellsing, som blandt meget andet var den første chefredaktør for og grundlægger af KBN. Prisen, som er et kunstværk efter eget valg, går til den bedste artikel (ud fra redaktionsgruppens vurdering) i KBN i en årgang.

NFKK's bestyrelse består af formanden for hvert af de fem nordiske, nationale selskaber og yderligere en national repræsentant fra hvert land. Dertil kommer NFKK's formand, som vælges for en periode på fire år, og KBN's chefredaktør. Formandskabet går på tur mellem landene, og den næste formand bliver Per Bjellerup fra Sverige, som vil overtage formandskabet til maj i år. Bestyrelsen mødes under normale omstændigheder en til to gange årligt på skift i de fem medlemslande, og vi forsøger at mødes mange forskellige steder, så det ikke altid bliver i hovedstæderne. Senest mødtes vi i Middelfart i oktober 2021, som det kan

ses på billedet med Den Gamle Lillebæltsbro i baggrunden (Figur 2). COVID-19 har desværre bremset de fleste af NFKK's aktiviteter de sidste to år, herunder som nævnt hele to nordiske kongresser, men forhåbentlig går vi nu lysere tider i møde blandt andet efter ophævelsen af stort set alle restriktioner i Danmark fra 2. februar 2022 og bebudede lettelser i Norge.

Figur 2
NFKK's bestyrelse på udflugt under sidste års bestyrelsesmøde i Middelfart i oktober 2021.

HbA1c målt på DCA Vantage POCT-udstyr - et kvalitetsprojekt på Steno Diabetes Center Aarhus



Anders M. Abildgaard
1. reservelæge
Blodprøver og Biokemi
Regionshospitalet Horsens
andeabil@rm.dk

Baggrund

Hæmoglobin A1c (HbA1c) er en central analyse ifm. diagnostik og monitorering af diabetes mellitus. Svartiden er som altid under pres, og i kølvandet på etablering af Steno Diabetes Centre rundt om i landet, er der nu kommet tilbud om sammedags-screening på de fleste hospitaler, så patienten kan møde op til blodprøve og indlevering af urin, øjenundersøgelse, fodundersøgelse og slutteligt afsluttende konsultation med opsamling på de foretagne undersøgelser efter devisen 'samme dag under samme tag'. Ligeledes har brugen af POCT-udstyr til HbA1c på f.eks. Steno Diabetes Center Aarhus (SDCA) vundet stort indpas de senere år. Ved rutinekontroller, hvor der ikke er brug for andre analyser end HbA1c, måles denne således primært på POCT-udstyr. Målingerne foretages af medicinstuderende i venteværelset umiddelbart inden konsultationen, så patienterne slipper for at møde op en af de forudgående dage for at få taget blodprøve. En anden vægtig grund til at indføre POCT-målinger har været hensynet til gruppen af de mest sårbare patienter, som kun møder sporadisk op til blodprøvetagning forud for konsultationen. I Region Midtjylland (RM) benyttes HbA1c POCT-målinger især på SDCA, på Høspitalsenhed Midt (HEM) samt på børneafdelingerne, hvorimod der *ikke* er aftale med de praktiserende læger om, at de kan honoreres for HbA1c-målinger. Det seneste år blev ca. 1,4% af alle HbA1c i RM målt på POCT-udstyr. Der anvendes hovedsageligt DCA Vantage (Siemens Healthineers), og analysen foregår i bekostelige engangskassetter, hvori den glykerede hæmoglobinkoncentration måles ved turbidimetri og udregnes relativt til total hæmoglobin, der måles ved fotometri.

På SDCA har man imidlertid blandt læger og sygeplejersker oplevet, at der kan være stor forskel på HbA1c-resultater, der er målt tidsmæssigt tæt på hinanden på laboratoriet og på DCA Vantage. Derfor gennemførte vi et kvalitetsprojekt mhp. at vurdere analysekvaliteten, dvs. præcision/kritisk forskel samt bias ift. laboratoriet, vha. 1) et dataudtræk fra business intelligence datavarehus i RM samt 2) en prospektiv metodesammenligning på SDCA. Studiet er publiceret i sin fulde længde^[1], og herunder følger en kortere gengivelse.

Metode

RM's datavarehus indeholder bl.a. kildedata fra laboratorieinformationssystemet, Labka II, og her identificerede vi 2534 tilfælde, hvor HbA1c var målt på laboratoriet to gange inden for 48 timer på Aarhus Universitetshospital (AUH) eller HEM med hhv. Tosoh G8 eller Tosoh G11 (HPLC) i perioden januar 2019 til februar 2021. HbA1c er meget stabil, og den biologiske variation kan med rimelighed sættes til 0% over 48 timer. På denne baggrund estimerede vi kritisk forskel og den analytiske varianskoeficient (CV_A) for laboratoriemetoderne på de to hospitaler i niveau 48 mmol/mol (diagnostisk grænse) og 58 mmol/mol (monitoreringsniveau). Endvidere identificerede vi 960 tilfælde, hvor patienter havde fået målt HbA1c både på POCT-udstyr og på laboratoriet inden for 48 timer. Med kendskabet til laboratoriemålingernes bidrag til måleusikkerheden, kunne vi dernæst udlede CV_A og kritisk forskel for POCT-analysen alene. Et udtræk med anvendt reagenslot, udstyr og operatør for POCT-målingerne blev dannet ud fra udstyrets middleware og samkørt med Labka-data.

Tabel 1

Analytisk varianskoefficient (CV_A), bias og kritisk forskel for HbA1c målt på DCA Vantage POCT-udstyr baseret på et dataudtræk fra laboratorieinformationssystemet i Region Midtjylland. Værdierne er estimeret på baggrund af alle HbA1c-målepar foretaget inden for 48 timer på samme patient i perioden januar 2019 til februar 2021 ($n = 960$).

	Aarhus Universitetshospital		Hospitalsenhed Midt	
	48 mmol/mol	58 mmol/mol	48 mmol/mol	58 mmol/mol
CV_A	3,86%	3,98%	4,31%	4,11%
Bias ift. lab	-2,00%	-1,79%	0,00%	0,00%
Kritisk forskel	5,14 mmol/mol	6,40 mmol/mol	5,74 mmol/mol	6,61 mmol/mol

Til den prospektive metodesammenligning rekrutterede vi 94 patienter, der var mødt til sammedagsscreening på SDCA, og som allerede havde fået målt HbA1c på laboratoriet, og som indvilligede i at få målt en supplerende HbA1c på DCA Vantage inden lægesamtalen. De to målinger blev således foretaget inden for få timer.

Resultater

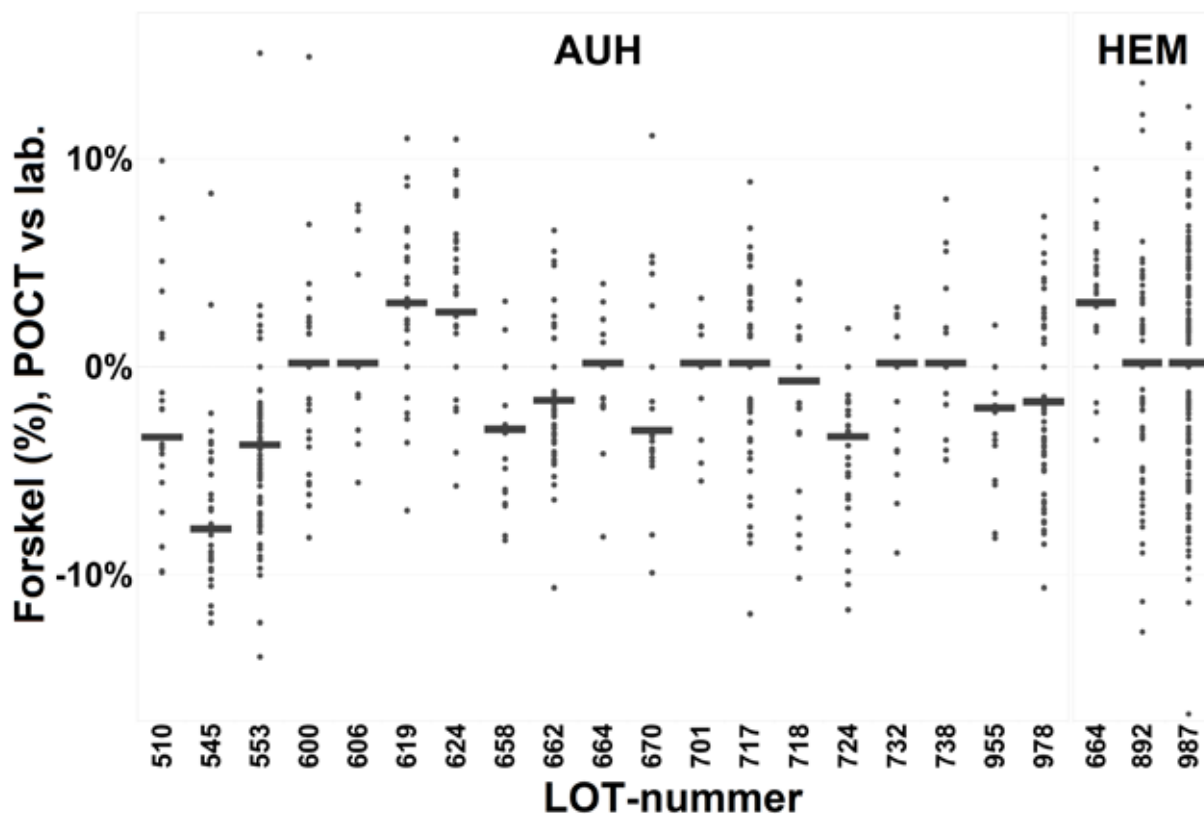
Præcision, bias og kritisk forskel for DCA Vantage opgjort på baggrund af dataudtræk er vist i Tabel 1. Til sammenligning fandtes CV_A for Tosoh G8 på AUH i samme periode at være 1,54% (niveau 48 mmol/mol) og 0,98% (niveau 58 mmol/mol). På HEM fandtes CVA for Tosoh G11 at være 1,22% (niveau 48 mmol/mol) og 0,75% (niveau 58 mmol/mol). Den prospektive metodesammenligning på SDCA viste maksimale afvigelser mellem samhörørende laboratorie- og POCT-målinger fra -7 og op til +4 mmol/mol og bekræftede i det store og hele den måleusikkerhed, som vi fandt i de historiske laboratoriedata.

På AUH fandtes der i dataudtrækket betydelig variation mellem 19 forskellige lot-numre anvendt i perioden (Figur

1). Den mediane afvigelse fra lab (bias) varierede fra -8% til +3% mellem de forskellige lot-numre ($p < 0,0001$). Justering for lot-effekten reducerede CV_A til 2,65% i niveau 48 mmol/mol og 3,75% i niveau 58 mmol/mol. På HEM var der data fra syv forskellige instrumenter, og der fandtes her også signifikant instrumenteffekt (fra -3% til +3%, $p < 0,0001$). Slutteligt fandt vi ingen effekt af operatøren.

Diskussion

Ikke overraskende fandt vi en væsentlig højere imprecision for HbA1c målt på DCA Vantage sammenlignet med laboratoriemålinger (Tosoh G8/G11). Omvendt havde Tosoh G8/G11 en imponerende $CV_A < 1\%$ i niveau 58 mmol/mol. Et væsentligt bidrag til analyseusikkerheden var lot-til-lot variation for POCT-reagenskassetterne. Der er potentiale for at nedbringe analyseusikkerheden væsentligt, hvis der foretages omfattende lot-validering, som dog er tidskrævende, og som fungerer bedst ved indkøb af store partier af reagenskassetter, der dog samtidig ikke har ubegrænset holdbarhed. Endvidere vil dette arbejde øge analyseprisen, som i forvejen er væsentligt højere end



Figur 1
 Lot-til-lot variation for HbA1c målt på DCA Vantage POCT-udstyr. Figuren viser procentuel afvigelse ift. laboratoriemåling. Streger angiver den mediane afvigelse per lot-nummer, og hvert punkt repræsenterer et målepar fra samme patient. Baseret på udtræk af alle HbA1c-målepar foretaget inden for 48 timer i perioden januar 2019 til februar 2021. Forskellen mellem lot-numre var statistisk signifikant både på Aarhus Universitetshospital (AUH) ($p < 0,0001$) og på Hospitalsenhed Midt (HEM) ($p = 0,0007$).

Referencer

1. Abildgaard A, Knudsen CS, Bjerg LN, Lund S, Stoy J. Lot variation and inter-device differences contribute to poor analytical performance of the DCA Vantage HbA1c POCT instrument in a true clinical setting. Clin Chem Lab Med. 2022;60:127-134.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management (NG28). 2015.
3. Videnskabeligt Udvalg for Kvalitetssikring (VUK): Analysekvalitetskrav til HbA1c ved brug til diagnostik og monitorering af diabetes. 2011; tilgængelig på www.dskb.dk.
4. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011;34:e61-99.

for en laboratoriemåling. Vi har informeret leverandøren (Siemens Healthineers) om vores fund, men har i skrivende stund ikke modtaget nogen tilbagemelding.

Kritisk forskel for HbA1c målt på DCA Vantage var > 5 mmol/mol. Dette gør metoden uegnet til monitorering af diabetes, hvor de individuelle behandlingsmål for HbA1c fastsættes i trin á 5 mmol/mol, og hvor et skred på 5 mmol/mol normalt vil føre til genovervejelse af behandlingen^[2]. CV_A overskrider desuden anbefalingen fra American Diabetes Association ($< 3\%$) og udtalelsen fra VUK under DSKB for brug af HbA1c til diagnostik og monitorering af diabetes ($< 2,8\%$)^[3, 4].

Blandt speciallægerne på SDCA vurderede man ligeledes analysekvaliteten af POCT-udstyr utilstrækkelig, og man vil her gentænke den udbredte brug af dette. På SDCA behandles dog primært patienter med type 1-diabetes, som i udtalt grad udstyres med teknologi i form af flashmålere og pumper med glukosesensor/kontinuerlig glukose-

måling. For disse patienter haves derved en meget detaljeret glukoseprofil over døgnet 24 timer, og den glykæmiske kontrol vurderes ikke udelukkende vha. HbA1c.

Omvendt vil man ved type 2-diabetikere, som kun sjældent og sporadisk måler blodglukose derhjemme, og hvor man derfor er meget afhængig af HbA1c, have brug for en mere præcis bestemmelse.

Udfordringen er, som nævnt indledningsvist, at patienter og klinikere efterspørger nemmere løsninger for blodprøvetagning forud for ambulant kontrol, og med præmissen om at type 2-diabetikere skal blive ude i primærsektoren, kan der formentlig også ventes tiltagende pres fra de praktiserende læger om selv at kunne måle. Med disse resultater ser det dog ud til, at udbredt brug af POCT-målinger på nuværende tidspunkt vil være en dyrekøbt bjørnetjeneste for patienterne.

Faldende lipidniveau i en statin-fri kohorte fra 2001 til 2018

Som led i min ph.d. har jeg analyseret blodprøveresultater fra over 600.000 danskere, som ikke var i kolesterolsænkende behandling. Jeg fandt, at der er sket et fald i danskernes gennemsnitlige kolesterolniveau [1]. Et forhøjet kolesterolniveau i blodet, særligt grundet LDL, øger risikoen for aterosklerose og hjertekarsygdom.

Tilstanden er udbredt i Danmark, hvor over 600.000 danskere er i kolesterolnedsættende behandling med statiner. Internationale studier baseret på vestlige populationer uden hensyntagen til eventuel statin-behandling, har fundet et fald i kolesterolniveauet gennem de seneste årtier [2]. Det øgede forbrug af statiner over tid forklarer en del af dette fald, men ikke det hele. Det er derfor sandsynligt, at der også er sket en positiv ændring i de modificerbare risikofaktorer såsom kost, motion og rygning.

Denne interessante udvikling i lipidniveauet ønskede vi at undersøge i en statin-fri almen praksis population fra 2001 til 2018. Studiepopulationen inkluderede alle patienter i Storkøbenhavn, som var henvist af deres praktiserende læge til måling af total kolesterol i perioden 2001 til 2018. Blodprøveresultaterne stammede fra to databaser: CopLab databasen [3] (2000-2015) og Labka (2016-2018). Patienter med diagnoser eller medicinsk behandling, som kunne påvirke lipidniveauet, blev ekskluderet. Kun første blodprøve per år blev inkluderet, hvis

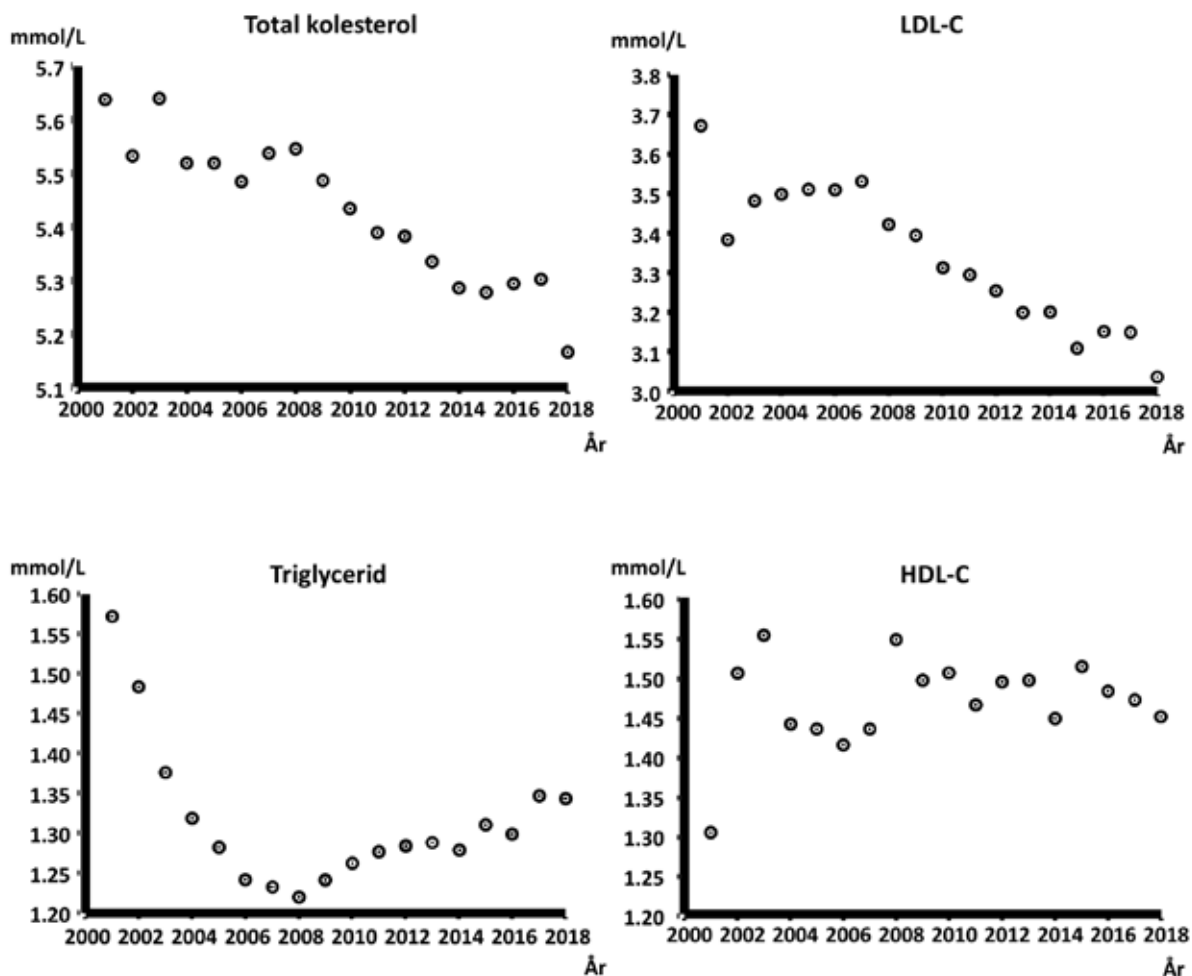
patienten havde gentagne målinger. I alt blev 634.119 patienter (1.574.339 prøver) inkluderet.

Det gennemsnitlige niveau af total kolesterol faldt fra 5,64 mmol/L (95% CI: 5,63-5,65) i 2001 til 5,17 mmol/L (95% CI: 5,16-5,17) i 2018, sv.t. et fald på 8% over den 18-årige periode (Figur 1). LDL faldt med 17% fra 3,67 mmol/L (95% CI: 3,66-3,68) til 3,04 mmol/L (95% CI: 3,03-3,04). For HDL fandt vi ingen specifik tendens i perioden, mens triglycerid faldt med 0,35 mmol/L fra 2001 til 2008 efterfulgt af en stigende tendens.

Kvinder havde lavere total kolesterol frem til menopausen, hvorefter deres niveau var højere end mændenes (Figur 2). For begge køn var det gældende, at kolesterolniveauet faldt med alderen i de ældste aldersgrupper. Når graferne for 2001 og 2018 sammenlignes, ser man, at kvinderne i aldersgruppen 80-84 år oplevede det mest markante fald på 0,7 mmol/L sv.t. 11%. LDL var også lavere hos kvinderne indtil menopausen. De ældste aldersgrupper oplevede det største fald fra 2001 til 2018, særligt blandt de ældre mænd, hvor niveauet faldt med 0,9 mmol/L sv.t. 24%. Triglycerid hos kvinder var jævnt stigende indtil ca. 70-årsalderen, mens det hos mænd steg markant indtil omkring 50-årsalderen for derefter at falde. Niveauforskellen mellem år 2001 og 2018 var til stede, men mindre udtalt end for total kolesterol og LDL.



Anna E. Engell
Reservelæge, ph.d.-studerende
Klinisk Biokemisk Afdeling
Amager og Hvidovre Hospital
anna.elise.engell@regionh.dk

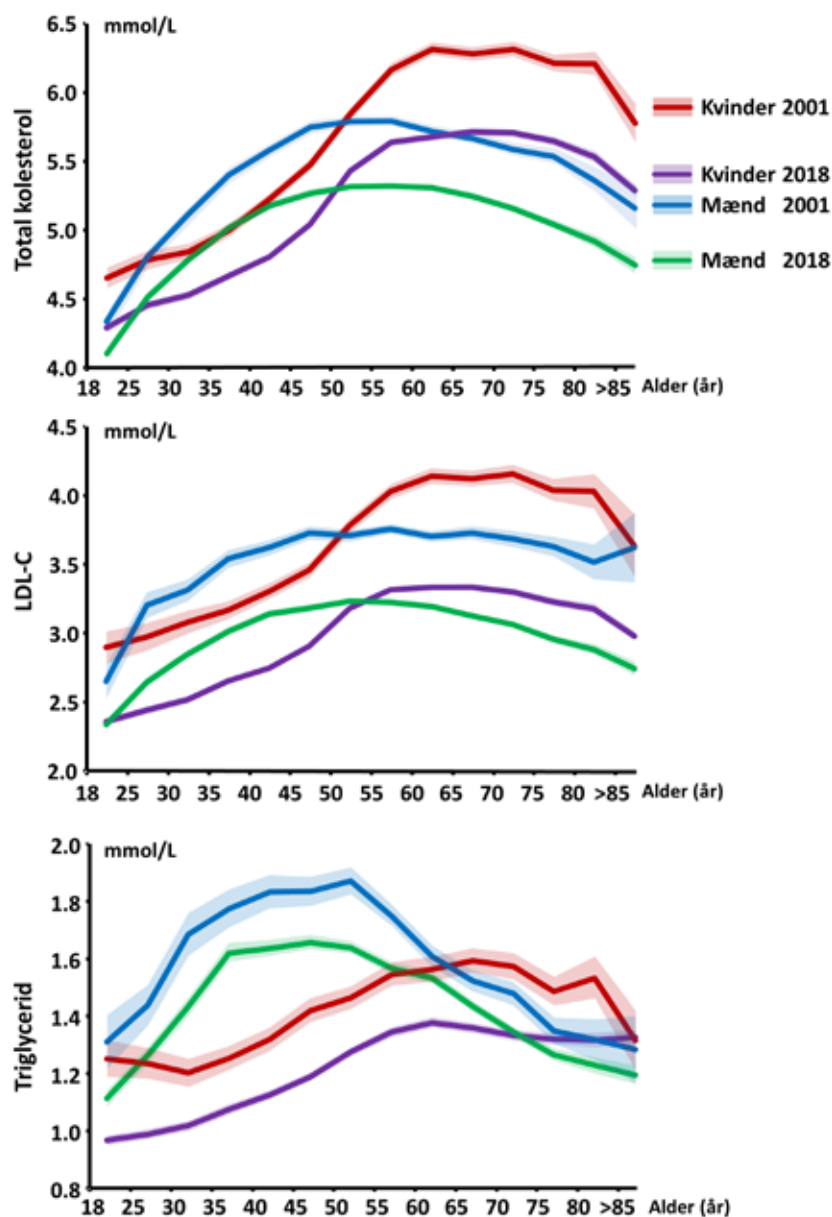


Figur 1
Årlig udvikling i lipidniveauer (mmol/L)
fra 2001 til 2018 for total kolesterol
(mean), LDL-C (mean), HDL-C (mean) og
triglycerid (median).

Studiets resultater frembringer spørgsmål om, hvorfor og hvordan dette fald i lipidniveauet er sket. Studiet er observationelt, dvs. årsagen til faldet kender vi ikke, da data om f.eks. kost, motion, rygning, blodtryk og BMI ikke har været tilgængelige. I løbet af den undersøgte periode er der generelt kommet mere fokus på en sundere kost og livsstil. Mht. hjertekarsygdom er der i samme periode sket et markant fald i

mortaliteten på 81% [4]. Det er nærliggende at overveje, om en del af dette fald kan forklares ud fra de livsstilsændringer, som vi formoder, der er sket, i lyset af vores resultater.

Studiets resultater sætter desuden spørgsmålstegn ved, om de nuværende NORIP referenceintervaller for lipider fra år 2000 forsat er retvisende eller burde opdateres.



Figur 2

Gennemsnitlige alders- og kønsspecifikke lipidniveauer (mmol/L) i 2001 og 2018 for total kolesterol (mean), LDL-C (mean) og triglycerid (median). n for total kolesterol populationen i 2001: 45.061 patienter (19.714 kvinder/25.347 mænd), og i 2018: 109.772 patienter (55.758 kvinder/54.014 mænd).

Referencer

- Engell AE, Jørgensen HL, Lind BS, Pottegård A, Andersen CL, Andersen JS, et al. Decreased plasma lipid levels in a statin-free Danish primary health care cohort between 2001 and 2018. *Lipids Health Dis.* 2021;20:1–9.
- Eriksson M, Forslund AS, Jansson J-HH, Söderberg S, Wennberg M, Eliasson M. Greater decreases in cholesterol levels among individuals with high cardiovascular risk than among the general population: The northern Sweden MONICA study 1994 to 2014. *Eur Heart J.* 2016;37:1985–92.
- Lind B, Andersen CL. The Copenhagen Primary Care Laboratory(CopLab) Database. *Klinisk Biokemi i Norden.* 2018;30:28–31.
- Haunsø S, Vad OB, Amtorp O. Evident decline in mortality from ischaemic heart disease in Denmark from 1970 to 2015. *Ugeskr Laeger.* 2020;182:V02200113.
- Jones GRD, Haeckel R, Loh TP, Sikaris K, Streichert T, Katayev A, et al. Indirect methods for reference interval determination - Review and recommendations. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:20–9.

Nye referenceintervaller kunne f.eks. baseres på rutinemålinger fra patienter ligesom datamaterialet benyttet i dette studie, såkaldt indirekte metode til etablering af referenceintervaller [5].

Udviklingen i danskernes kolesterolniveau kan ses som et proxymål for den generelle sundhed. Dvs. ved at se på udviklingen i kolesterolniveauet evaluerer man samtidig

effekten af sundhedsfremmende tiltag. Herved vil man også kunne lave evidens-baserede tiltag for at styrke sundheden i samfundet. For at undersøge nærmere hos hvem og hvordan denne positive udvikling er sket, er vi aktuelt ved at undersøge faldet i kolesterolniveau ud fra socioøkonomisk status baseret på samme datamateriale.

Kortsigtede reduktioner i antal analyser bestilt af almen praksis kan på langt sigt være skidt for patienterne og dyrt for samfundet



Serena Lillo
Ph.d.-studerende

Klinisk Biokemisk Afdeling, OUH
Svendborg Sygehus og Klinisk Forskning
Syddansk Universitet

Trine Rennebød Larsen
Customer Experience Partner
Roche Diagnostics Denmark

Kirsten Ohm Kyvik
Institutleder, professor
Klinisk Institut, Syddansk Universitet og
Open Patient data Explorative Network
(OPEN), OUH Svendborg Sygehus

Jens Søndergaard
Professor
Institut for Sundhedstjenesteforskning,
Almen praksis – Syddansk Universitet

Steen Antonsen
Ledende overlæge
Klinisk Biokemisk Afdeling
OUH Svendborg Sygehus
Steen.Antonsen@rsyd.dk

Biokemiske analyser er essentielle i forbindelse med diagnostik af sygdomme samt ved kontrol af sygdoms- og behandlingsforløb. I Region Syddanmark (RSD) blev der i 2019 afgivet knap 35 mio. biokemiske analyseresultater svarende til op mod 175 mio. resultater i hele Danmark. I RSD bestilles knap halvdelen af de biokemiske analyser (16,3 mio.) af almen praksis (AP), hvilket svarer til omkring 80 mio. på landsplan. Selv om der er en tendens til, at AP overvejende rekvirerer 'almindelige' og dermed relativt billige analyser, så fylder rekvisitioner fra AP meget både praktisk og økonomisk på de biokemiske hospitalslaboratorier.

Samtidig - eller måske derfor - hersker der en udbredt forestilling om, at en væsentlig del af analyserne er overflødige og en unødigt omkostning for sundhedsvæsenet; både direkte og indirekte, fordi man risikerer at få 'unormale' resultater, der ikke nødvendigvis indikerer sygdom, men som undertiden afføder yderligere undersøgelser. Det er da også let at finde eksempler på rekvisitioner af biokemiske analyser, som vanskeligt lader sig begrunde i strikte diagnostiske eller monitoreringsmæssige kriterier eller anbefalinger. Et sådant overforbrug kan bl.a. være forårsaget af let adgang til at bestille undersøgelserne, usikkerhed i forhold til undersøgelsesernes optimale brug, krav fra patienter eller patientorganisationer, frygt for klagesager eller uhensigtsmæssige økonomiske incitamenter.

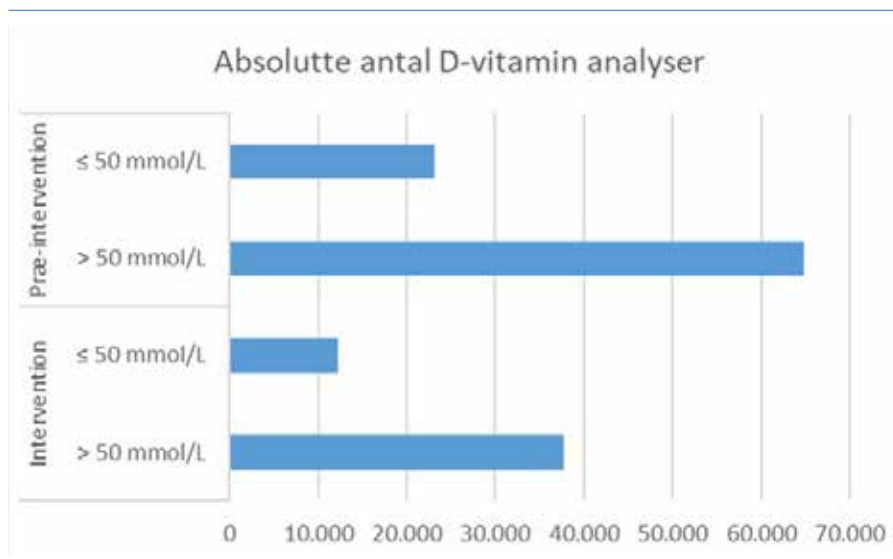
På den baggrund kan det ikke undre, at der er publiceret mange undersøgelser om en bred vifte af indsatser, der alle har til formål at påvirke brugen af biokemiske analyser. Ofte benyttes i undersøgelserne termen 'at optimere' brugen af analyserne. Men effektparametrene er næsten udelukkende

ændringer i antal analyser eller i laboratoriernes driftsomkostninger. Det er sjældent, at der indgår en vurdering af de kliniske konsekvenser af interventionerne på patient-, hospitals- eller samfundsniveau. Desuden er undersøgelserne meget forskellige ift. hvilke analyser, der er undersøgt, hvilke indsatser/interventioner, der er appliceret, og i hvilket regi (sygehusafdelinger og/eller primærsektoren) dette er sket.

Interventionerne kan inddeles efter hovedtyper i 1) uddannelse bredt forstået, herunder produktion af og forbedret adgang til anbefalinger, audit samt f.eks. oplysning om omkostningerne for de enkelte analyser, 2) løbende/regelmæssig tilbagemelding til rekvirenterne om deres forbrug af undersøgelser samt 3) ændringer i rekvireringsfaciliteter: tidligere ofte ud fra om analyserne var fortrykt på rekvisitionsblanketterne; i dag som ændringer i digitale rekvireringsprofiler eller som advarsler, som rekvirenten kan omgå i de elektroniske rekvireringssystemer (soft block) progredierende til egentlige blokeringer (hard block) f.eks. ved minimums retesting intervaller eller som refleks-testning, hvor resultatet af indledende analyser afgør, om efterfølgende tests udføres eller ikke udføres.

Review

Som det fremgår, er området indholdsmæssigt komplekst. Hertil kommer, at mange af de publicerede undersøgelser ikke er randomiserede og mangler kontrolgruppe eller relevante kontrolanalyser. Vi har for nylig publiceret en oversigtsartikel over interventioner appliceret i forhold til AP med det formål at optimere brugen af laboratorieundersøgelser^[1]. I dette review indgår 24 publikationer fra 1992 til 2019. Kun tre studier blev vurderet til at have en lav risiko for bias i henhold til Cochranes retningslin-



Figur 1
 Det absolutte antal D-vitamin analyser i grupperne med pop-up i WebReq fordelt på lave resultater (≤ 50 mmol/L) respektive normale og høje resultater (> 50 mmol/L) i henholdsvis præinterventions- og interventionsperioden.

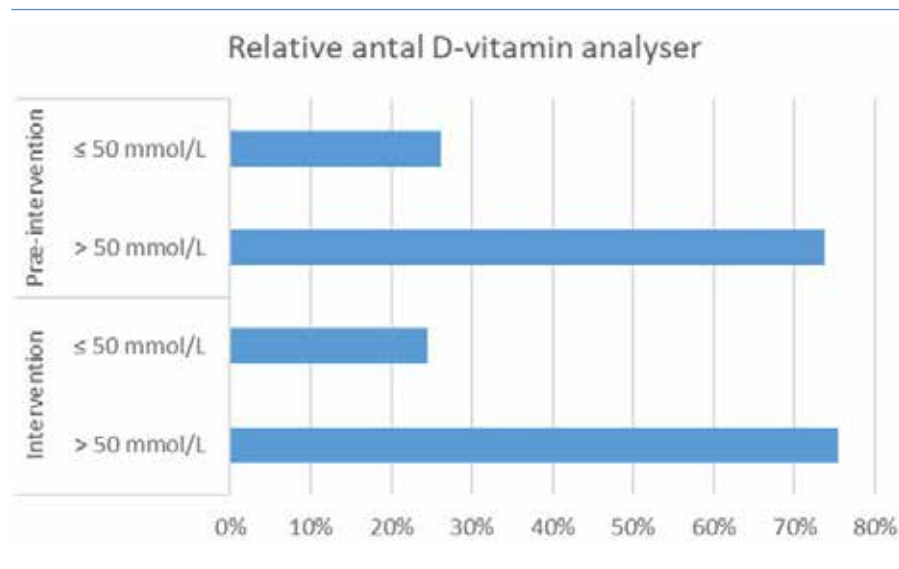
jer [2] og dermed være af god kvalitet, mens de resterende 21 havde enten middel eller høj risiko for bias. Vi beregnede den relative ændring i såvel negativ som positiv retning af de(n) undersøgte test(s). Som det fremgår af Figur 2 og 3 i reference 1, er der flest gode undersøgelser, der benytter uddannelse som intervention, og her er de opnåede resultater gennemgående mindre end i de øvrige grupper af interventioner. En passant kan nævnes, at en undersøgelse, som benyttede information om undersøgelsesernes pris, ikke kunne vise nogen effekt heraf. Tilsvarende undersøgelser i sygehusregi har givet varierende resultater, så den udbredte idé om, at oplysning om undersøgelsesernes pris vil påvirke forbruget af undersøgelserne, har ikke kunnet eftervises.

Randomiseret undersøgelse af interventioner i almen praksis

Vi har endvidere publiceret en stor, randomiseret undersøgelse af forskellige kombinationer af interventioner i AP [3]. Vi valgte D-vitamin som indikator, fordi den

hyppigt bestilles, hvilket betød, at undersøgelsen kunne gennemføres på rimelig tid. Desuden foreligger en anbefaling fra Sundhedsstyrelsen om brugen af analysen [4]. Alle ydernumre i RSD blev randomiseret til kontrolgruppen eller til én af i alt seks interventionsgrupper. Interventionen i grupperne var én eller flere af følgende tiltag: 1) udsendelse af den gældende anbefaling, 2) en informativ pop-up i WebReq med anbefalingen i kort udgave, hver gang D-vitamin blev bestilt og 3) en pop-up i WebReq, der skulle besvares med begrundelsen for, at der blev bestilt D-vitamin. Derudover modtog halvdelen af interventionsgrupperne hver fjerde uge opgørelser over deres forbrug af D-vitamin sammenlignet med året før og sammenlignet med andre ydernumre i samme gruppe. Af de 358 ydernumre, der fandtes i RSD ved undersøgelsens start (1. marts 2020), udgik fire, fordi lægerne indgik i undersøgelsens 'Advisory Board' samt yderligere 41 ydernumre, fordi der ikke var data fra klinikken i hele undersøgelsesperioden.

Figur 2
Den relative fordeling af D-vitamin analyser i grupperne med pop-up i WebReq fordelt på lave resultater (≤ 50 mmol/L) respektive normale og høje resultater (> 50 mmol/L) i henholdsvis præinterventions- og interventionsperioden.



Vi fandt, at der ikke var signifikant effekt af udsendelse af anbefalinger ($p = 0,08$) og af regelmæssig tilbagemelding i form af forbrugsrapporter ($p = 0,11$). Derimod fandt vi i lighed med andre [5] signifikante ($p < 0,0005$) fald i antal D-vitamin analyser ved såvel informativ pop-up (-33%) som ved pop-up, der skulle besvares (-42%). I Figur 1 vises aggregerede data for grupperne med signifikant effekt af interventionen. Næsten samtlige praksis reducerede antallet af bestilte D-vitamin analyser i interventionsperioden, uanset om de før interventionerne havde haft et lavt eller højt forbrug. Vi havde forventet, at nogle praksis med et lavt forbrug af D-vitamin ville have forøget deres forbrug af analysen som følge af den øgede opmærksomhed på anbefalingerne. Det skete imidlertid ikke. Der var dog en tendens til, at praksis med et meget stort forbrug af analysen reducerede forbruget relativt mere end praksis med et lavt forbrug.

Nok så væsentligt var det imidlertid, at fordelingen af lave (≤ 50 mmol/L) respektive normale og høje (> 50 mmol/L) resultater af D-vitamin ikke ændrede sig i retning af relativt flere lave analyseresultater (Figur 2). Tværtimod fandt vi signifikant færre lave D-vitamin resultater i alle interventionsgrupperne bortset fra én gruppe sammenlignet med før interventionen.

I interventionsperioden blev der fundet næsten 14.000 færre D-vitamin resultater ≤ 50 mmol/L end året før. Af besvarelserne fremgik det, at 60% af D-vitamin rekvisitionerne var taget som led i diagnostik. Det kan derfor ikke udelukkes, at interventionerne har medført, at 8400 tilfælde af lavt D-vitamin ikke er blevet diagnosticeret eller er blevet diagnosticeret senere, end det ellers ville have været tilfældet.

Der er flere mulige forklaringer på dette fund. Hvis anbefalingen er blevet fulgt tæt-

tere end tidligere, kan resultatet skyldes, at denne mangler væsentlige patientgrupper, som ofte har lave niveauer af D-vitamin, og som ikke blev fundet i interventionsperioden. Hvis det er tilfældet, bør anbefalingen forbedres. En anden mulighed er, at anbefalingerne har meget lille impact, og at lægerne fortsætter med at rekvirere som hidtil, blot på et generelt lavere niveau. Det kunne tolkes som, at man i vid udstrækning har screenet grupper af patienter for D-vitamin mangel, og at man fortsætter med at gøre dette, idet man dog screener færre patienter end tidligere. Endelig kunne en tredje mulighed være, at der indtræder såkaldt 'pop-up-fatigue', hvilket kunne få praksis til fjerne D-vitamin fra nogle rekvireringsprofiler, hvorved de bestiller færre, men samtidig glemmer at bestille analysen i de situationer, hvor den er relevant.

Økonomiske overvejelser

I alt blev der i interventionsperioden bestilt 46.492 færre D-vitamin analyser i RSD sammenlignet med året før. Heraf skyldtes ca. 6% det generelt lavere forbrug af biokemiske tests under Corona-epidemien. Korrigeret herfor var mindreforbruget i RSD 1,5 – 1,8 mio. kr. ved en marginalomkostning for analysen på 35-40 kr. Hvis bare halvdelen af ovennævnte 8400 med lavt D-vitamin kunne have haft gavn af at blive diagnosticeret og behandlet, og hvis de samfundsmæssige økonomiske omkostninger af en overset eller forsinket D-vitamin mangel blot er 500 kr. per tilfælde, så ville det økonomisk set have været en fordel at udføre analyserne. Og så er der endda ikke sat værdi på den enkelte patients gener som følge af manglende eller forsinket diagnostik.

Konklusion

Man kan konstatere, at der kan være omkostninger for patienterne, hvis man applicerer de her undersøgte interventioner i rutinen. Også selv om der er en ansvarlig læge, som formelt set ikke bliver forhindret i at rekvirere undersøgelsen i de tilfælde, hvor han eller hun vurderer, at der er et klinisk behov. Stemningen af, at der 'nok bruges for mange af denne undersøgelse' og den 'friktion' i rekvireringsprocessen, som pop-ups jo også er, kan øjensynlig medføre, at der ikke bliver taget alle de analyser, der kan være behov for.

Hvis man vil benytte interventioner i rekvireringsprocessen, er det derfor vigtigt, at de reelt hjælper og vejleder den rekvirerende læge. I denne forbindelse er det en praktisk udfordring, at det ikke altid er lægen selv, der bestiller analyserne i WebReq, men det kan i stedet være en sekretær eller sygeplejerske. I sådanne tilfælde hjælper en vejledende pop-up rettet mod den ordinerende læge ikke.

Det betyder ikke, at der ikke skal arbejdes med at optimere brugen af klinisk biokemiske analyser i klinikken og i AP – tværtimod. Men man skal være opmærksom på, at mange publikationer på området ikke er udført med optimalt design, og at resultaterne derfor skal tages med passende forbehold. Desuden er det vigtigt, at interventionerne klinisk set virker som tilsigtet. Hvis det ikke er tilfældet, kan man risikere, at interventioner, som giver lavere omkostninger i laboratorierne, resulterer i dårligere udredning og behandling af patienterne til skade for alle inklusive det øvrige sundhedsvæsen og samfundet.

Referencer

1. Lillo S, Larsen TR, Pennerup L, Antonsen S. The impact of interventions applied in primary care to optimize the use of laboratory tests: a systematic review. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59:1336-1352.
2. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). Suggested risk of bias criteria for EPOC reviews. EPOC Resources for review authors, 2017.
3. Lillo S, Larsen TR, Pennerup L, Kyvik KO, Søndergaard J, Antonsen S. A randomized controlled study of biochemical tests in primary care: interventions can reduce the number of tests but usage does not become more appropriate. *Clin Chem Lab Med.* 2021; online ahead of print.
4. Brot C, Darsø P. Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende forebyggelse, diagnostik og behandling af D-vitaminmangel. *Rationel Farmakoterapi*, 2010;6.
5. Munk JK, Bathum L, Jørgensen HL, Lind BS. A compulsory pop-up form reduces the number of vitamin D requests from general practitioners by 25 percent. *Scand J Prim Health Care.* 2020;38:308-314.

Vi puster biomarkører ud, når vi trækker vejret



Inger Lise Gade
1.reservelæge, ph.d.
Blodsygdomme
Aarhus Universitetshospital
og Hæmatologisk afdeling
Aalborg Universitetshospital
inlg@rn.dk

Bent Honoré
Professor
Institut for Biomedicin, Vest
Aarhus Universitet

Søren Risom Kristensen
Professor
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital

Vores udåndingsluft kan bidrage til information om sygdomme. Det har man vidst siden 1798, hvor John Rollo beskrev 'the odor of decaying apples' i patienter med diabetes mellitus [1]. Den særlige odor skyldes acetone i udåndingsluften og er et karakteristisk fund hos patienter med diabetisk ketoacidose. Acetone er et eksempel på en flygtig (volatil) komponent, som kan detekteres i udåndingsluften. Flygtige komponenter er de mest undersøgte i udåndingsluften, og vi bruger allerede tests baseret på udåndede volatile markører (Tabel 1).

Vores udåndingsluft indeholder også ikke-flygtige komponenter som eksempelvis proteiner, surfaktanter, virus, bakterier, svampe og ioner – alt sammen indeholdt i den udåndede vanddamp, der er tydelig at se, når man trækker vejret på en frostklar dag. Vanddampen kan opsamles ved at nedkøle ekspireret luft, så det kondenserer, og kondensatet udgør en biologisk prøve,

som i litteraturen benævnes exhaled breath condensate (EBC) [2]. Der findes forskellige metoder til opsamling af komponenterne i udåndingsluften (Figur 1). Koncentrationen af non-volatile biomarkører i EBC er meget lav. Hidtil har analyse af de ikke-flygtige komponenter været kompromitteret af, at metoder til især ikke-targeteret analyse har været for grovmaskede/ufølsomme. Imidlertid er der de seneste år sket store fremskridt indenfor f.eks. massespektrometri, og flere metoder er nu så følsomme, at selv meget små mængder biologisk materiale kan karakteriseres detaljeret. Dette forskningsfelt er endnu meget nyt. De få studier, som hidtil har undersøgt protein-kompositionen i EBC, har poolet prøver fra flere individer. Der forskes meget i at udnytte andre markører i udåndingsluften, f.eks. inden for lungecancer, hvor det tyder på, at somatiske mutationer i f.eks. EGFR T790M hos lungecancerpatienter kan detekteres i EBC [3].

*Tabel 1
FDA-godkendte udåndingsluft-baserede tests.*

Device	Sygdom eller tilstand	Molekyle som detekteres
Mange forskellige	Alkoholpåvirkning	Alkohol
H2 Check Breath Hydrogen Monitor	Laktose malabsorption	H ₂
Flere, f.eks. Pivot Breath Sensor	Rygeophør og eksponering for CO iøvrigt	Carbonmonoxid
13C-Spirulina Gastric Emptying Breath Test	Gastroparese	Ratio af ¹³ CO ₂ / ¹² CO ₂
Mange forskellige	Helicobacter pylori	Urea ¹³ C
Mange forskellige	Capnografer på respiratorer	CO ₂
Mange forskellige	Astma, behandlingseffekt/compliance	Nitrogenmonoxid
Heartsbreath Test	Hjertetransplantat graft rejection	Ca-C20 alkaner og monomethylalkaner

Figur 1
 Overblik over kommercielt tilgængelige metoder til opsamling af komponenter i udåndingsluften.

Fra klinisk problem til gris med lungeemboli

Mistanke om lungeemboli hos patienter med cancer var en af Inger Lises kliniske hovedpiner som yngre læge på Hæmatologisk Afdeling. En negativ D-dimer er sjælden i den patientgruppe, og mange patienter må derfor CT-scannes på mistanken. En betydelig del af hæmatologiske patienter har nyrefunktionspåvirkning, og ventilationsperfusions-scintigrafi foretrækkes derfor i stedet for CT-scanning. Den undersøgelse laves imidlertid ikke i vagttid, så Inger Lise spekulerede på alternative muligheder for at bestyrke eller afkræfte mistanken om lungeemboli. Da fik hun en idé om at undersøge, hvorvidt udåndingsluften indeholder proteiner, som kan supplere diagnostikken af lungeemboli.

Idéen blev først testet i en grisemodel af akut lungeemboli, hvor EBC blev opsamlet ved at koble Rtube™ til ekspirationsdelen af respiratorslangen (Figur 2) før og efter induktion af lungeemboli. Som forventet var proteinkoncentrationen i EBC-prøverne lav (mean 2,83; SEM $\pm$ 0,08 μ g/mL). Vi observerede ikke forskel i proteinkoncentration i EBC opsamlet før lungeemboli sammenlignet med EBC opsamlet efter, at lungeemboli blev induceret i grisene. Proteinkompositionen i de enkelte EBC-prøver blev analyseret med label-free quantitative nano liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LFQ nano LC-MS/MS). Vi fandt i alt 897 forskellige proteiner i EBC-prøverne, og blandt dem flere potentielle biomarkører for lungeemboli i grisemodellen [4, 5]. Efterfølgende har vi analyseret EBC-prøver opsamlet med Rtube™ fra patienter i akutmodtagelsen med mistanke om lungeemboli samt køn- og aldersmatchede kontrol-

Device	Metode
Rtube™ 	Opsamling af EBC ved nedkøling af udåndingsluften. Nedkøling af udåndingsluften og dermed kondensering af vanddamp og non-volatile komponenter ved hjælp af aluminiumsrør, som opbevares i fryser indtil prøveopsamling.
Turbo DECCS 	Opsamling af EBC ved nedkøling af udåndingsluften ved hjælp af elektrisk nedkøling af opsamlingsrøret.
Sensabues® 	Opsamler udåndingsluftens non-volatile komponenter i elektrostatisk filter uden kondensat og dermed ikke behov for nedkøling.
ReCIVA® 	Opsamler volatile komponenter direkte fra udåndingsluften. Ikke behov for nedkøling.

ler. Deltagerne blev bedt om at trække vejret normalt, men med eksspiration gennem munden (Figur 1, øverst) under opsamlingen, som varede i 2 x 15 minutter. Først og fremmest observerede vi, at det var muligt for selv dyspnøiske, ilt-krævende patienter at deltage i opsamlingen af EBC. Den største udfordring var, at udstyret (selve devicet) kan være tungt at holde under hele opsamlingen. Der var ingen 'adverse events' under opsamlingen af EBC. Vi konstaterede, at proteinkoncentrationen i EBC var meget lav ($< 0,5 \mu$ g/mL), altså væsentligt lavere end hos grise, men valgte alligevel at analysere alle de opsamlede prøver hver for sig. Der blev lavet LFQ nano LC-MS/MS på EBC fra 28 patienter med bekræftet lungeemboli, 26 patienter hvor lungeemboli initialt var mistænkt men efterfølgende

Referencer

1. Crofford OB, Mallard RE, Winton RE, Rogers NL, Jackson JC, Keller U. Acetone in breath and blood. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1977;88:128–39.
2. Beck O, Olin A-C, Mirgorodskaya E. Potential of Mass Spectrometry in Developing Clinical Laboratory Biomarkers of Nonvolatiles in Exhaled Breath. *Clin Chem.* 2016;62:84–91.
3. Smyth RJ, Toomey SM, Sartori A, O'Hanrahan E, Cuffe SD, Breathnach OS, et al. Brief Report on the Detection of the EGFR T790M Mutation in Exhaled Breath Condensate from Lung Cancer Patients. *J Thorac Oncol.* 2018;13:1213–1216.
4. Gade IL, Schultz JG, Cehofski LJ, Kjærgaard B, Severinsen MT, Rasmussen BS, et al. Exhaled breath condensate in acute pulmonary embolism; a porcine study of effect of condensing temperature and feasibility of protein analysis by mass spectrometry. *J Breath Res.* 2021;15.
5. Gade IL, Schultz JG, Brøndum RF, Kjærgaard B, Nielsen-Kudsk JE, Andersen A, et al. Putative Biomarkers for Acute Pulmonary Embolism in Exhaled Breath Condensate. *J Clin Med.* 2021;10:5165.

afkræftet ved rutineundersøgelser samt 26 raske kontroller. Vi identificerede i alt 534 proteiner i EBC-prøverne, men med mange missing values i proteom-datasættet. Til trods for dette fandt vi op- og nedregulering af en del markører, også identificeret i grisemodellen, hos patienter med bekræftet lungeemboli sammenlignet med patienter, hvor diagnosen blev afkræftet, og sammenlignet med kontroller. Disse data er endnu ikke publiceret.

Nye projekter

På trods af metodemæssige udfordringer gav det kliniske lungeemboli-projekt blod på tanden til nye projekter. En anden ganske væsentlig problemstilling fra klinikken i hæmatologien er diagnostik af formodet pulmonal svampeinfektion, oftest forårsaget af *Aspergillus* species. På trods af ganske omhyggelig brug af profylakse får nogle patienter svampeinfektioner. Den profylaktiske behandling bevirker dog, at den indirekte test, *aspergillus* galactomannan, som vi oftest benytter, bliver falsk negativ. Svampediagnostik baseret på direkte metoder kræver biopsi, hvilket ikke altid er en mulighed for de ofte skrøbelige hæmatologiske patienter. Antifungal behandling, som er både dyr og bivirkningstung, bliver derfor oftest opstartet eller intensiveret på empirisk basis. Derfor indsamler vi aktuelt EBC-prøver fra patienter med formodet pulmonal aspergillose. Her er idéen, at diagnostikken kan forbedres ved at identificere en kombination af svampespecifikke markører og værtsrespons på svampens invasive vækst.

Bedst som vi skulle rulle *Aspergillus*-studiet i gang, så kom COVID-19, og det var oplagt for os at prøve at analysere EBC til at

Figur 2

Rtube™ indsat på ekpirationssiden af respiratorslangen lige efter Y-stykket på tuben. Her opsamles EBC før lungeemboli blev induceret. Billedet er fra reference (5).



undersøge den lungeskade, som COVID-19 patienter kan få. Vi har derfor inkluderet 30 patienter i et klinisk projekt. Deltagerne har leveret en EBC-prøve på indlæggelsesdagen samt ved udskrivelse eller efter intubation på intensivafdelingen.

Perspektiver

EBC kan opsamles non-invasivt fra både vågne og intuberede patienter og er tilgængeligt i nærmest uendelige mængder, hvis man opsamler kontinuerligt. Dette giver principielt mulighed for kontinuerlig, real-time diagnostik og monitorering af sygdomme og behandlinger. Forskning i indholdet af EBC er stadig i sin vorden, og der er lang vej til anvendelse i klinisk praksis. Der må først og fremmest etableres standardiserede metoder til opsamling, analyse og fortolkning af resultater, gerne oprettes databaser med oplysninger om referenceområder for EBC-biomarkører, og metodemæssigt vil der være behov for udvikling af meget sensitive rutineanalyser.

YLKB-siden:

To fluer med et smæk - bedre uddannelse og større synlighed

Landet rundt er der på hospitalerne et årligt tilbagevendende 3-timers møde, og vi vil her fortælle om de konstruktive tiltag, som vi har indført på Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital (AUH), efter mødet i efteråret 2021. 3-timers mødet har til formål, at yngre læger diskuterer et uddannelsesrelateret emne mhp. at bedre postgraduat uddannelse og uddannelsesforhold på afdelingen og på tværs af hospitalet. Emnet er fastsat af hospitalsledelsen, og diskussionen skal udmunde i en konkret handlingsplan med minimum tre forbedringsinitiativer, som efterfølgende skal godkendes af afdelingens øvrige læger og ledelse. Ved det følgende års 3-timers møde samles op på, om planen er gennemført, og om tiltagene har haft den ønskede effekt [1].

Emnet for mødet i 2021 ved AUH var 'Tænk uddannelse frit og ud af boksen'. Ved Blodprøver og Biokemi gav det anledning til en meget åben brainstorm-diskussion og mange forskelligartede forslag 'helt uden for boksen'. Helt konkret har det resulteret i, at der er indført en metode til automatisk feedback fra speciallæge til yngre læge, når den yngre læge har undervist kollegaer på afdelingen. Formålet er at øge læringen for den yngre læge ved at undervise, både i forhold til det faglige indhold, men også i forhold til undervisningsteknik. Lavpraktisk består det i, at den undervisningskoordinerende yngre læge sætter en superviserende speciallæge på undervisningsplanen, når undervisningen afholdes af en yngre læge. Forud for undervisningen kontakter den yngre læge speciallægen, og der aftales fokus for feedback, ligesom det også aftales, om der er kompetencer, der ønskes vurderet ifm. undervisningen. For at give inspiration til fokuspunkter, har uddannelseskoordi-

nerende yngre læge (UKYL) udarbejdet (efter inspiration fra andre afdelinger) et evalueringsskema, som kan benyttes. Det har indtil videre været afprøvet med positivt udfald en enkelt gang. Et andet tiltag, som dog er mindre implementeret, er at øge samarbejdet med de kliniske og øvrige tværfaglige afdelinger. Både mhp. øget synlighed af Klinisk Biokemi og hvad kliniske biokemikere kan bidrage med på hospitalet, men også mhp. øget læring til tolkning af biokemien sat i relation til de kliniske arbejdsgange for yngre læger. Inspireret af tiltag tidligere beskrevet på YLKB-siden fra Odense Universitetshospital, så har UKYL ved Blodprøver og Biokemi kontaktet UKYL fra de øvrige tværfaglige specialer mhp. at skabe netværk til at koordinere fælles undervisning, lave besøgsdage på de andre laboratorier og lignende. Derudover har UKYL taget kontakt til kliniske afdelinger (via mail til andre UKYL) og tilbudt mulighed for, at læger fra Klinisk Biokemi kan undervise på den pågældende afdelings konference eller undervisningssessioner i relevante biokemiske emner. Aktuelt er der således planlagt undervisning på Afdeling for Blodsygdomme omkring M-komponent ved en yngre læge fra Blodprøver og Biokemi. Endelig er der en øget opmærksomhed på, om det ifm. projekter, hvor der samarbejdes med klinikere, kan være relevant, at den yngre læge tager med i klinikken og observerer arbejdsgange i kombination med undervisning/sparring med klinikerne for at fremme udviklingen af projektet og højne fagligheden. På denne måde opnås både bedre uddannelse og øget synlighed af Klinisk Biokemi.



Silje H. Christensen
Reservelæge
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital
siljhovd@rm.dk

Referencer

1. Nøhr SB og Ipsen M. 3-timers møder i yngre lægers kliniske uddannelse. Ugeskrift for Læger. 2008;170:3523-3524.

Et bud på hvordan algoritmer kan understøtte tolkningen af resultater i Klinisk Biokemi



Pernille Just Vinholt
Overlæge
Blodprøver og Biokemi
Odense Universitetshospital
pernille.vinholt@rsyd.dk

'Det er så besværligt at lægge tolkninger ind i laboratorieinformationssystemet'. Det var den tilbagevendende besked fra afdelingens læger, der blev startskuddet til, at vi udarbejdede en algoritme til beslutningsstøtte ved tolkning af porfyri-analyser ved Blodprøver og Biokemi på Odense Universitetshospital (OUH). Forhistorien er, at afdelingen har landsfunktion for den biokemiske udredning af porfyri. Idet der er tale om specialanalyser, som den rekvirerende læge ofte kun har begrænset erfaring med, har det været praksis, at laboratoriets læger tilføjede en tolkning af udredningen til analyseresultaterne. Tolkningen blev placeret som en svarkommentar i et felt til analyseresultater. I stedet for et resultat, indeholdt feltet teksten 'se bemærkning', som skulle henlede opmærksomheden på kommentaren. Dette var det muliges kunst inden for rammerne af anvendelsen af eksisterende laboratorieinformationssystem (LIS). Desværre oplevede lægerne i afdelingen, at det var besværligt på grund af arbejdsgangene i LIS.

Ved brug af interne ressourcer på OUH fik vi udfærdiget en algoritme i programmet SAS, hvori der dagligt automatisk genereres en tabel over alle porfyri-analyseresultater fra LIS. Algoritmen identificerer heri de udredninger, hvor alle resultater foreligger, men tolkningen mangler. For disse udredninger dannes en Excel-fil med resultater og forslag til tolkning. Forslagene er baseret på simple regler, der primært vurderer resultaterne i forhold til referenceområderne. Lægens opgave er nu på daglig basis at gennemse disse filer og enten acceptere tolkningen eller vælge en alternativ tolkning ud fra en 'drop-down'-menu. Derefter accepteres tolkningen ved tryk på en knap i filen. Herved sendes svaret automatisk til LIS. I praksis er dette løst ved, at tolkningen gemmes på en instrument-opkobling i et format, der ligner et analyseresultat. Samti-

dig gemmes en kopi af filen på et sikret site, så der er sporbarhed på tolkningen. Derved sparer lægerne en del af arbejdsgangen, og samtidig er der ingen tvivl om hvilke udredninger, der skal tolkes. Tidligere havde vi manuelle procedurer for at holde øje med fremdriften på udredningerne i laboratoriet og derefter blandt lægerne. Dette skete på papir og indbefattede arbejdsgange, som blev overflødige og helt er fjernet. Lægerne og personalet i laboratoriet er glade for løsningen. Vi har endvidere opgjort effekten på svartid og tidsforbruget på opgaven. Vi har her fundet, at introduktionen af algoritmen har nedsat den gennemsnitlige svartid med dage og halveret tidsforbruget på opgaven blandt lægerne.

En væsentlig forudsætning for at introducere en tolkningsalgoritme er en standardiseret arbejdsgang i laboratoriet og ligeledes i den lægefaglige tolkning. Hos os krævede dette et forarbejde. Det havde dog den positive afledte effekt, at det har givet mere ro i afsnittet, da man har taget et valg for mange scenarier, hvorfor disse ikke længere giver anledning til tvivl i dagligdagen. Et eksempel herpå er: 'Hvad gør man, når rekvirenten kun sender plasma til udredning, selvom der er bestilt både urin- og plasmaprøver?' For at udelukke porfyri kræves oftest både en urin og plasmaprøve, men ikke sjældent sendes først plasmaprøven, og spørgsmålet er, hvor længe laboratoriet og tolkningsalgoritmen skal vente på urinprøven? Det er et eksempel på et valg, som man må tage.

Der har naturligvis været noget arbejde forbundet med udfærdigelsen af algoritmen, men samlet set har vi været meget tilfredse, hvilket har motiveret os til at arbejde videre i dette spor. Vi har således netop også implementeret en algoritme til at håndtere trombofili- og blødningsudredninger.

Hvis man gerne vil i gang med udvikling af lignende algoritmer, så er der nogle gode råd herfra:

- Data skal eksistere. Algoritmen skaber ikke selv nye data, den leder bare. Derfor skal du også vide, hvilke data der ligger til grund for en given beslutning.
- Du bør have en ret præcis idé om, hvad du vil bruge data til.
- Sæt god tid af til at opsætte regler: Hvis a, så b, undtagen ved c...
- Hold fokus på at algoritmen designes til at understøtte arbejdsgangene. Hvis reglerne ikke afspejler arbejdsgangene, kan det være disse, der skal ændres på, og ikke algoritmen.
- Sørg for at der er kompetencer til udvikling og implementering. Tænk implementering ind tidligt i forløbet og sørg for, at det kan lade sig gøre med rimelige ressourcer.
- Algoritmerne skal vedligeholdes, så vær indstillet på et stykke arbejde efter implementering. Vær opmærksom på, hvis ændringer i afdelingen kan påvirke algoritmens performance.



Early identification of haematologic malignancies using a complete blood count

Read and discover how a complete blood count measured on the Sysmex XN-Series analysers reveals early abnormalities and improves the incidental findings of haematologic malignancies.

To learn more, download our white paper at www.sysmex.dk/blood-count

Populationsbaserede terapeutiske referenceintervaller ud fra retrospektive laboratoriedata



Jens Borggaard Larsen
Centerleder
Datastøttecentret for
Personlig Medicin
Region Syddanmark
jens.borggaard.larsen@rsyd.dk

Per Hersom Aaslo
Biokemiker
Laboratoriet
Epilepsihospitalet Filadelfia

Iman Majeed
Fhv. specialestuderende,
cand.pharm.
Laboratoriet
Epilepsihospitalet Filadelfia

Elke Hoffmann-Lücke
Overlæge
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

Eva Greibe
Biokemiker
Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

Introduktion

Terapeutisk medikament monitorering (på engelsk 'Therapeutic Drug Monitoring' (TDM)) er et klinisk redskab, hvor koncentrationen af et lægemiddel i en biologisk matrix (oftest plasma eller serum) bruges til at optimere og individualisere behandlingen. Brugen af TDM er rettet mod sygdomme, hvor den kliniske effekt er svær at observere eller måle, og hvor der er et snævert terapeutisk interval for medikamentet. Dette er især gældende ved behandling af epilepsi og for medikamenter anvendt inden for psykiatrien.

Forudsætningerne for, hvornår TDM kan anvendes er:

1. At der er sammenhæng mellem plasma-koncentration og den kliniske effekt af medikamentet eller bivirkninger heraf.
2. At den kliniske effekt af behandlingen er svær at måle.
3. At medikamentet har et snævert terapeutisk interval.
4. At patienten er i steady-state og medicinfaste, når prøven tages.
5. At der er fastsat et terapeutisk interval eller referenceinterval for medikamentet.

Et referenceinterval er vigtigt for brugen af TDM, da der dermed er noget at sigte efter i behandlingen. Samtidig kan klinikerne forholde patienten til en toksisk 'alarm-grænse' for plasmakoncentrationen, og vurdere sandsynligheden for non-compliance.

Det terapeutiske referenceinterval

De terapeutiske referenceintervaller er historisk set blevet fastlagt på baggrund af retrospektive data fra laboratorierne informationssystemer (LIMS). Analyserne, der ligger

til grund for disse resultater, er ofte specialanalyser, som er udviklet 'in-house' og ikke er kommercielt tilgængelige. Af samme årsag har der været variation i analysepræcisionen, som har medført forskel i referenceintervallerne opgivet ved de enkelte laboratorier. I kraft af en større standardisering og mere præcise analysemetoder er denne variation med tiden blevet mindre. Men opdateringen af de terapeutiske referenceintervaller er desværre ikke altid fulgt med udviklingen af analysekvaliteten. Samtidig er der flere udfordringer forbundet med fastlæggelsen af populationsbaserede referenceintervaller. For det første, at få verificeret den kliniske effekt inden for det fastlagte referenceinterval. Derudover er der ingen standardiseret metode for databehandling og beregning. Denne manglende dokumentation er især gældende for psykofarmaka og har påvirket de termer, der benyttes til at beskrive de populationsbaserede referenceintervaller. I Danmark henvises der således til det 'vejledende terapeutiske interval', mens der i den internationale litteratur ofte ses alternative begreber såsom 'terapeutisk vindue', 'optimal plasmakoncentration', 'effektiv plasmakoncentration', 'målområde' eller 'orienterende terapeutisk interval' [1]. Disse termer dækker alle over den manglende verificering og understreger, at man i klinikken skal forholde sig kritisk til brugen af dem. Heraf også det vigtige dogme at *'behandle patienten og ikke referenceintervallet'*.

De manglende eller ikke opdaterede referenceintervaller for psykofarmaka i Danmark står i kontrast til, hvor længe mange af lægemidlerne har været godkendt og brugt til behandling. Samtidig har der været udbudt TDM-analyser for de fleste af

medikamenterne i mere end 10 år. Man kan derfor antage, at datagrundlaget til fastlæggelse af et referenceinterval, og også den kliniske erfaring til at vurdere brugbarheden af dem, må være til stede. Den manglende fokus på brugen af TDM og fastsættelse af terapeutiske referenceintervaller inden for psykiatrien, er også markant forskellig fra epileptologien. Her er TDM et rutineskema, og den kliniske dokumentation af de terapeutiske referenceintervaller er en fast del af arbejdet med etablering af analyserne.

Udfordringer ved fastlæggelse af terapeutiske referenceintervaller

Det terapeutiske referenceinterval dækker en nedre koncentrationsgrænse i plasmaet, hvor det forventes, at den terapeutiske effekt indtræder og en øvre grænse, hvor sandsynligheden for bivirkninger stiger samtidig med, at den proportionelle øgning af den kliniske effekt falder. Ligesom det er tilfældet med endogene substanser, er der en spredning i referenceintervallerne for medikamenter, selv når der korrigeres for dosis og vægt hos patienterne. Dette skyldes fysiologiske, miljømæssige og genetiske faktorer. Der er dog andre ting, som påvirker spredningen, når der skal fastlægges terapeutiske referenceintervaller for medikamenter, som er anderledes end for de endogene substanser:

- Medikamentet er ikke til stede i den raske patient, hvorved den laveste værdi, der kan indgå, er nul (eller den fastsatte nedre grænse af den kemiske analyses måleinterval), mens den højeste værdi afhænger af dosis.
- For det terapeutiske referenceinterval for et medikament er man interesseret i variationen indenfor den velbehandlede,

men syge population af patienter. Dette er i modsætning til en endogen substans, hvor man er interesseret i fordelingen inden for den raske population og derfor udelukker syge personer under fastlæggelsen af referenceintervallet.

- Inden for psykofarmaka og antiepileptika kan det terapeutiske referenceinterval inkludere patienter, der kan have vidt forskellige symptomer, sværhedsgrad, og biokemisk baggrund for diagnosen, men som behandles med det samme medikament.

Når man skal fastlægge et terapeutisk referenceinterval på baggrund af retrospektive laboratoriedata, så er det ikke på forhånd givet, at alle i populationen har taget deres medicin korrekt og er velbehandlede. I stedet må det forventes, at der i datasættet eksisterer et antal målinger fra patienter, hvor:

1. patienten ikke var medicinfastende ved prøvetagningen.
2. prøven er taget, inden patienten har opnået steady-state.
3. prøven er taget under justering af dosis, og hvor patienten endnu ikke er i optimal behandling.
4. patienten har ikke taget medicinen som foreskrevet (non-compliance).
5. patienten misbruger medicinen.
6. patienten har udtalt grad af co-medicinering eller er samtidig misbruger.
7. patienten er fejldiagnosticeret og kan derfor ikke opnå optimal behandling med medikamentet.

De undergrupper, der derved er i populationen, er ikke statistisk ekstreme værdier (outliere), men målinger der ikke ville

være inkluderet, hvis data var tilvejebragt ved et kontrolleret forsøg. Derfor kan man heller ikke som udgangspunkt forvente, at datasættet er normalfordelt. Frem for at bruge et konfidensinterval fastlægges det terapeutiske referenceinterval i stedet ud fra fraktiler [2, 3]. Forinden renses datasættet for prøver, som antages at være taget på et forkert grundlag eller forventes ikke at stamme fra velbehandlede patienter.

Inklusions- og eksklusionsregler til rensning af retrospektive datasæt

Fjernelsen af disse undergrupper af målinger fra et retrospektivt datasæt som led i datarensning (Figur 1) er en udfordring, da der ofte ikke foreligger nogen information om dosis eller om indikation for målingen. Som en start vil man kunne ekskludere alle prøver, som kommer fra akutafdelinger eller indeholder meget høje værdier (forventeligt patienter fra grupperne 4, 5 og 6). Under forudsætning af at rekvirenterne er erfarne brugere af TDM som redskab i behandlingen, så kan tidsintervallet mellem prøver taget fra samme patient også bruges til at opsætte eksklusionskriterier. Er der således foretaget to målinger inden for et kort tidsinterval, må man antage, at der enten har været noget i vejen med den første måling (gruppe 1 og 2), eller at der er foretaget en justering af dosis (gruppe 3). Dette vil være argument for eksklusionen af den første måling. Er der tale om en serie af målinger foretaget inden for et snævert tidsinterval, vil man ligeledes kunne udlede, at der er foregået en udredning, og kun den sidste

måling vil da blive inkluderet i datasættet. Er der et længere interval (mere end 7-9 måneder) mellem målingerne, må man forvente, at patienten har været velbehandlet i den mellemliggende periode. I begge tilfælde vil både første og sidste måling blive inkluderet, idet den sidste tolkes som værende relateret til en ny behandling. I et datasæt, der er rensset ud fra de ovenfor beskrevne rationaler, vil de fleste forhøjede ekstremværdier formodentlig stamme fra patienter, hvor behandlingen er blevet seponeret. Normalt ved sådanne ekstremer vil man forvente intervention med justering af dosis og opfølgning med en ny måling. Da det er fraktiler, der benyttes til beregningen, forventes disse outliers ikke at påvirke referenceintervallet, hvis datasættet er stort og efter rensning tilnærmet normalfordeling.

Beregning af et terapeutisk referenceinterval for Olanzapin

Det vejledende terapeutiske referenceinterval, der bruges i Danmark for Olanzapin, er baseret på en opgørelse fra det tidligere laboratorium i Risskov. Intervallet ligger fra 25-150 nmol/L og er beregnet på baggrund af 334 målinger [4]. Det er markant lavere end de intervaller, der bruges i andre lande (Tabel 1).

Med udgangspunkt i inklusionskriterierne angivet i Figur 1 og dataudtræk fra LIMS ved Epilepsihospitalet Filadelfias Laboratorium (EHL), er der beregnet et nyt terapeutisk referenceinterval for Olanzapin. Dette interval er beregnet på baggrund af i alt 3881 målinger, idet 2589 målinger blev inkluderet efter rensning af datasættet. Baseret på 10% og 90% fraktiler giver dette et interval fra 30-274 nmol/L. Dette er mere tilsvarende det, som anvendes andre steder (Tabel 1). Olanzapin er derfor et godt eksempel på vigtigheden af, at de terapeutiske intervaller kontrolleres og opdateres regelmæssigt.

Tabel 1
Beregnete og publicerede terapeutiske referenceintervaller for Olanzapin.

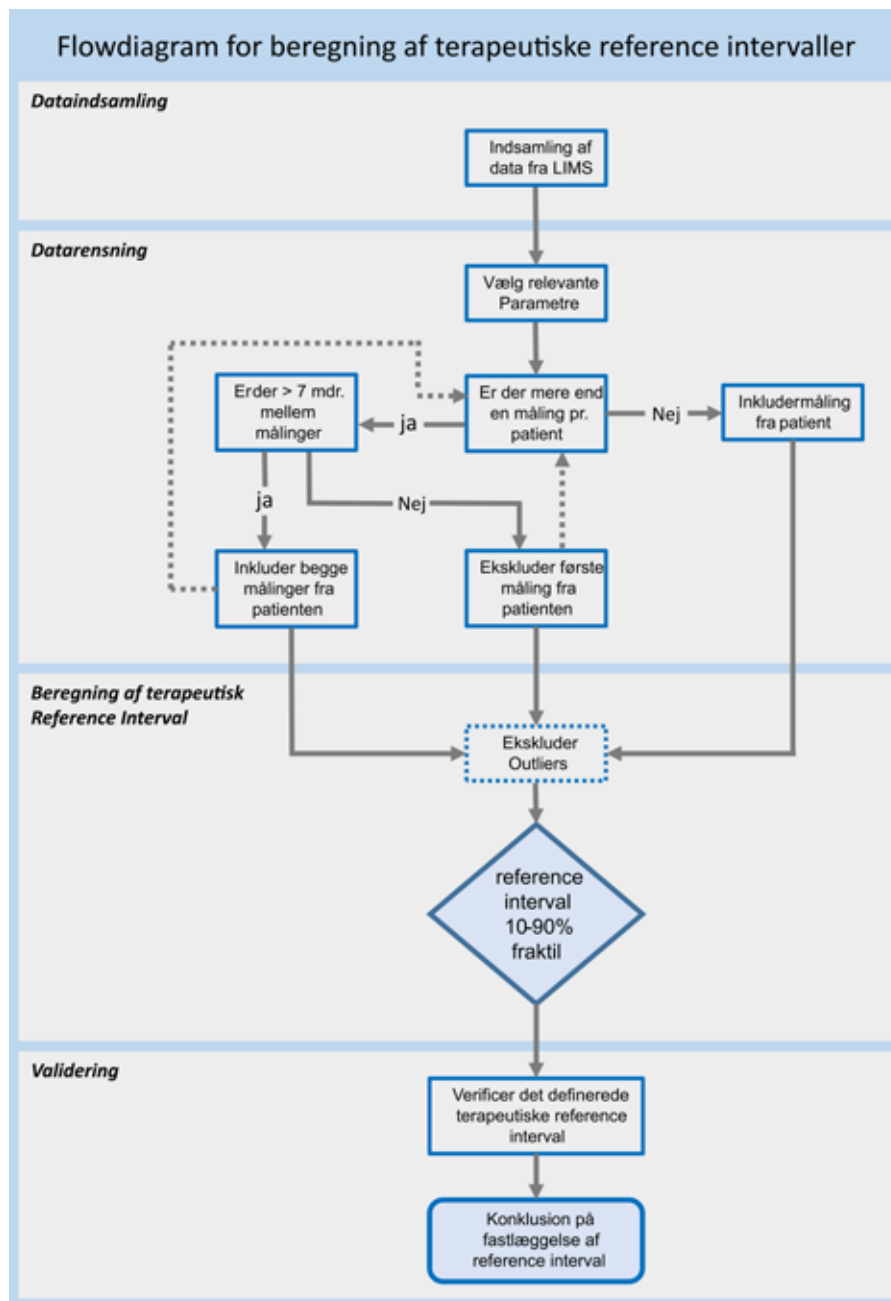
	Danmark ¹	Sverige ²	EHL ³	Publikation ⁴
Referenceinterval	25-150 nmol/L	20-240 nmol/L	30-274 nmol/L	64-256 nmol/L
Datagrundlag	n = 334	-	n = 2589	-

¹ Vejledende terapeutisk referenceinterval i Danmark [4].

² Analyseportalen, Labmedicin Skåne, Sverige.

³ Manuelt beregnet på Epilepsihospitalet Filadelfias Laboratorium (EHL).

⁴ Publiceret terapeutisk referenceinterval [5].



Figur 1
Flowdiagram for oprensning af retrospektive datasæt.

Perspektivering

De her præsenterede rationaler til databehandling og beregninger ligger til grund for de terapeutiske referenceintervaller for antiepileptika, der er fastlagt på Epilepsihospitalet Filadelfia og publiceret på pro.medicin.dk. Rationalerne kan fungere som en ramme for udvælgelsen af data samt beregning og herved tillade udvikling af algoritmer, som kan automatisere denne proces. Dette vil standardisere beregningerne og kunne gøre opdatering og verificering af de terapeutiske referenceintervaller til en rutinesag. Hermed muliggøres:

- Hurtig og direkte sammenligning af terapeutiske referenceintervaller beregnet ud fra data fra forskellige laboratorier.
- Hurtig kontrol af at produktionen af laboratoriedata stemmer overens med de publicerede terapeutiske referenceintervaller.

Den matematiske udregning er kun en del af fastlæggelsen af et terapeutisk referenceinterval. Før dette kan benyttes, er der stadig en udfordring i at validere rigtigheden og kontrollere, at dette er brugbart i klinikken.

Referencer

1. Hiemke C. Concentration-Effect Relationships of Psychoactive Drugs and the Problem to Calculate Therapeutic Reference Ranges. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2019;41:174-179.
2. Bøggwald KP, Rudberg I, Tanum H. Kønns- og aldersforskjeller ved bruk av psykofarmaka. *Tidsskriftet – Den Norske Lægeforening*. 2012;132:288-91.
3. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. *Clinical Chemical Acta*. 2003;334:5-23.
4. Linnet K, Olesen OV. Monitorering af serum olanzapin under antipsykotisk behandling. *Ugeskrift for Læger*. 2000;162:4802-4805.
5. Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51:9-62.

Nye anbefalinger fra Videnskabeligt Udvalg for Kvalitet (VUK)

Videnskabeligt Udvalg for Kvalitet (VUK):

Inger Plum
Ina M. Kjær
Helle Kristensen
Lise Pedersen
Ivan Brandslund
Morten Pedersen
Marianne Benn

HIL-indekset: hæmolyse, ikterus og lipæmi

HIL-indekset består af plasma hæmolyse, ikterus og lipæmi. De tre analyser beskriver egenskaber hos patienten, er biologisk veldefinerede, har på analyseinstrumenter egne kalibratorer og kan besvares med SI-enheder. DEKS har gennem flere år haft analyserne med i deres eksterne kvalitetsudsendelser, og der findes data, der viser stor robusthed for bestemmelse af alle tre komponenter hen over flere forskellige analyseplatforme [1, 2]. I det daglige laboratoriearbejde anvendes de tre analyser til at vurdere, om stort set alle almindelige biokemiske analyser kan besvares. Findes der plasma hæmolyse, ikterus eller lipæmi, bremses mange andre analysesvar, og det skal vurderes, om svarene evt. kan afgives med forbehold eller korrigeres [1, 2]. Da det er væsentligt, at laboratorierne følger ensartede definitioner af plasma hæmolyse, ikterus og lipæmi, er det en forudsætning, at vi kan standardisere analyserne, kvalitetssikre dem fornuftigt og evt. gemme analysesvarene i laboratoriesystemerne under entydige IUPAC-koder. Sundhedsdatastyrelsen har netop oprettet IUPAC-koder til HIL-indeksets medlemmer (Tabel 1). Leverandører af analyseinstrumenter opfordres til, at analyserne i HIL-indekset etableres som reelle kvantiteter med korrekte enheder, som anført i tabellen, således at der kan laves kvalitetssikring på præanalytiske analyser på lige fod med andre analyser. VUK opfordrer til, at laboratorierne om muligt

anvender samme enheder for HIL-indeksets analyser og følger dem med intern og eksternt kvalitetskontrol.

Nordisk harmonisering af enheder på hormoner

I Sverige har man i 2012 gennemført en national harmonisering af de enheder, der anvendes ved svarafgivelse på hormonanalyser. Resultatet af denne proces er publiceret i Klinisk Biokemi i Norden [3]. Den svenske harmonisering anvendte følgende grundregler:

1. For analyser med kalibratorer, der er sporbare til WHO-standard, vælges enhed ud fra, hvordan WHO-standardens er defineret.
2. For øvrige analyser, definerede ved struktur eller aminosyresekvens, rapporteres molære stofkoncentrationer i mol/L.
3. Præfix for mol/L vælges, så resultater kan udtrykkes i cifferintervallet 0,1 til 999.

VUK har samlet analyserne i en oversigt (Tabel 2) og anbefaler, at man præferentielt anvender analysesvar i mol/L (molær koncentration), alternativt i g/L (massekoncentration) og kun som nødløsning i IE/L og IU/L. DSKB og NFKK har tilsluttet sig forslaget, og brug af de i Tabel 2 anførte IUPAC-koder og enheder anbefales.

Tabel 1

Oprettede IUPAC-koder til HIL-indeksets medlemmer ved Sundhedsdatastyrelsen.

IUPAC	Kort definition	Kortnavn	Anbefalet enhed
NPU60479	P-Hæmolyse(HIL); stofk. = ? µmol/L	Hæmolyse;P (Aut.: DSKB)	µmol/L
NPU60480	P-Ikterus(HIL);stofk. = ? µmol/L	Ikterus;P (Aut.: DSKB)	µmol/L
NPU60481	P-Lipæmi(HIL); massek. = ? g/L	Lipæmi;P (Aut.: DSKB)	g/L

Tabel 2

Anbefalinger fra VUK til valg af IUPAC-kode og enhed for hormoner.

Nationalt kortnavn	Synonym	IUPAC	Enhed
P—Corticotropin; stofk. = ? pmol/L	ACTH	NPU01785	pmol/L
P—Aldosteron; stofk. = ? pmol/L		NPU01135	pmol/L
P—Somatotropin; stofk. = ? pmol/L	GH	NPU 03437	pmol/L
P(fPt)—Insulin; stofk. = ? pmol/L		NPU02497	pmol/L
P(fPt)—Proinsulin; stofk. = ? pmol/L		NPU004154	pmol/L
P—C-peptid; stofk. = ? pmol/L		NPU18004	pmol/L
P—Prolactin; arb.stofk. (IS 84/500; proc.) = ? $\times 10^{-3}$ IU/L		NPU18247	10^{-3} IU/L
P—Insulin-like growth factor-binding protein 1; stofk. = ? nmol/L	IGF	NPU28106	nmol/L
P—Parathyroideahormon; stofk. = ? pmol/L	PTH	NPU03028	pmol/L
P—Renin; kat.k.(proc.) = ? mU/L		NPU57188*	mU/L
P—Renin; arb.stofk. (IRP 68/356; proc.) = ? $\times 10^{-3}$ IU/L		NPU03351	10^{-3} IU/L
P—Estradiol; stofk. = ? nmol/L		NPU01972	nmol/L
P—Estradiol; stofk. = ? pmol/L		NPU09357	pmol/L

*Ikke standardiseret til internationale enheder.



Find disse og tidligere anbefalinger fra VUK på DSKB's hjemmeside under 'Udvalg for faglige anbefalinger':

www.dskb.dk/udvalg-for-faglige-anbefalinger/

Referencer

1. Hemolysis-Icterus-Lipemia Index Analysis: A National Survey on the Validation and Use on Automated Equipment. Gils C, Frederiksen H, Nybo M. Appl Lab Med. 2017;1:450-452.
2. Verification of the hemolysis index measurement: imprecision, accuracy, measuring range, reference interval and impact of implementing analytically and clinically derived sample rejection criteria. Gils C, Sandberg MB, Nybo M. Scand J Clin Lab Invest. 2020;80:580-589.
3. Brattsand G, Nordin G, Isaksson A, Bjellerup P, Stridsberg M, Hård L, Ankarberg-Lindgren C, Becker C, Gustafsson S, Larsson K, Samtliga medlemmar av Equalis expertgrupp för endokrinologi. Klinisk Biokemi i Norden. 2012;4:20-27.

Nyt om navne – 1, 2022



Ansættelser og udnævnelser

Elias Frost Wiwe

1. februar 2022

Læge i hoveduddannelsesstilling
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Nordsjællands Hospital, Hillerød

Lone Pridal

1. februar 2022

Klinisk akademiker
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sjællands Universitetshospital

Signe Toftång

1. februar 2022

Klinisk akademiker
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sjællands Universitetshospital

Hiba Iraqi Møller

1. marts 2022

Ph.d.-studerende
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sjællands Universitetshospital

Josephine Freyberg Justesen

1. april 2022

Læge i hoveduddannelsesstilling
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sjællands Universitetshospital

Nye medlemmer af DSKB

Per Aaslo

Molekylærbiolog
Epilepsihospitalet Filadelfia

Katrine Sølling Borlund Madsen

Læge



Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



Redaktør
Stine Linding Andersen
stine.a@rn.dk



Redaktionsgruppemedlem
Louise Lylloff
louise.lylloff@vest.rm.dk



Redaktionsgruppemedlem
Eva Rabing Brix Petersen
eva.rabing.brix.petersen@rsyd.dk



Redaktionsgruppemedlem
Mette Fogh Møller
mette.fogh.moeller@vest.rm.dk



Formand
Mads Nybo
e-mail: mads.nybo@rsyd.dk



Nyt om navne
Bent Lind
bent.struer.lind.01@regionh.dk



Webredaktør
Elke Hoffmann-Lücke
elkehoff@rm.dk



Redaktionsgruppemedlem
Cindy Søndersø Knudsen
cindy.knudsen@aarhus.rm.dk

[Annoncebestilling og yderligere information](#)

Stine Linding Andersen
Afdelingslæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
stine.a@rn.dk

cobas[®] pro integrated solutions

Simplicity meets Excellence



**Automated
maintenance**



**Predictive
loading list**



**cobas[®]
SonicWash**



**Loading
on the fly**



**cobas[®]
AutoCal**



**cobas[®]
mobile solution**